

# Reporte de caso clínico: síndrome CHARGE

## Clinical case report: Charge syndrome

### Informe de caso clínico: síndrome Charge

Carlos Peñaherrera<sup>1</sup>, Emi Rikeros<sup>1</sup>, Esteban Tamariz<sup>1</sup>, Gabriela Timm<sup>1</sup>, Constance Tumbaco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador.

#### RESUMEN

Se conoce como síndrome CHARGE a una entidad clínica de origen genético caracterizada por la presencia de: coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipogonadismo y defectos auditivos. En las dos terceras partes de los casos se debe a la mutación del gen CHD7 en el cromosoma 8. Debido a la baja incidencia y morbilidad variable asociada a esta patología, es importante realizar una revisión adecuada sobre la misma, mediante el estudio de caso diagnosticado clínicamente, con el objetivo de lograr una oportuna detección y manejo de la enfermedad. Se presenta el caso de un paciente masculino de 3 años de edad que presentó las características de dicho síndrome desde una etapa temprana en el desarrollo. El caso fue valorado de acuerdo a los nuevos criterios diagnósticos para la enfermedad, permitiendo la detección temprana y el tratamiento oportuno de las morbilidades asociadas. Se resalta el hecho de que no es fundamental tener todas las características del síndrome para hacer el diagnóstico del mismo, y que lo más importante es identificar las malformaciones que ponen en riesgo la vida del paciente al momento del nacimiento o en los primeros meses. El examen genético es sólo una prueba confirmatoria y el resultado negativo no excluye el diagnóstico.

**Palabras clave:** Síndrome Charge. Mutación. Cromosomas Humanos Par 8. Malformaciones.

#### ABSTRACT

Charge syndrome is known as a clinical entity of genetic origin characterized by the presence of coloboma, heart defects, choanal atresia, growth retardation, hypogonadism and hearing impairment. Two-thirds of the cases are due to CHD7 gene mutation on chromosome 8. Because of the low incidence and variable morbidity associated with this disease, it is important to conduct a proper review through the study of proven clinical cases in order to achieve early detection and disease management. We report the case of a three-year-old male patient who presented the characteristics of the syndrome at an early stage in development. The case was assessed according to the new diagnostic criteria for the disease, allowing early detection and timely treatment of comorbidities. We highlight the fact that it is not essential to have all the features of the syndrome for its diagnosis, and that the most important thing to do is to identify the defects that endanger the patient's life at birth or in the first few months of existence. Genetic testing is only a confirmatory test and a negative result does not exclude the diagnosis.

**keywords:** Charge Syndrome. Mutation. Human Chromosomes Pair 8. Malformations.

#### RESUMO

Conoce-se como Síndrome Charge a uma entidade clínica de origem genético caracterizada pela presença de: coloboma, defeitos cardíacos, atresia de cóanos, atraso do crescimento, hipogonadismo e defeitos auditivos. Nos dois terços dos casos deve-se à mutação do gene CHD7 no cromossoma oito. Devido à baixa incidência e morbilidade variável associada a esta patologia, é importante realizar uma revisão adequada da mesma, mediante o estudo de casos clínicos comprovados, com o objetivo de obter uma oportuna detecção e tratamento da enfermidade. Apresenta-se o caso de um paciente masculino de três anos de idade, que apreendeu as características de dado síndrome desde uma etapa tenra do desenvolvimento. O caso foi valorado acorde aos novos critérios diagnósticos da doença, levando a detecção antecipada e o tratamento oportuno das morbilidades associadas. Ressalta-se o fato de que não é fundamental ter todas as características do síndrome para fazer o diagnóstico do mesmo, e que o mais importante, é identificar as malformações que põem em risco a vida do paciente ao momento do nascimento o nos primeiros meses. O exame genético é só uma prova confirmatória e o resultado negativo não exclui o diagnóstico.

**Palavras-chave:** Síndrome Charge. Mutação. Cromossomas Humanos Par 8. Malformações.

## Introducción

Conocida también como síndrome de Hall- Hittner, por haber sido descrita por primera vez por Bryan Hall y HM Hittner en sus publicaciones en el año 1979, en las cuales reportaban 17 y 10 casos, respectivamente, de niños con múltiples anomalías congénitas;<sup>1,2</sup> la enfermedad caracterizada por la coexistencia de coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipogonadismo y sordera recibió dos años después el acrónimo

CHARGE para englobar a las principales manifestaciones de la misma.<sup>3</sup> Previamente, Edwards<sup>4</sup> por un lado, y Angelman,<sup>5</sup> por su parte, habían ya descrito este conjunto de malformaciones sin encasillarlas aún dentro de un trastorno definido. Posteriores reportes y revisiones reforzaron la descripción de este cuadro y sus variedades de presentación. Inicialmente descrita como una asociación, no fue hasta el año 2004 cuando

finalmente se logró ubicar como factor etiológico a la mutación del gen de la proteína de unión al cromodominio de la ADN-helicasa 7 (CHD7) en el brazo largo del cromosoma 8, en aproximadamente el 60-70% de los casos,<sup>6</sup> estableciendo una etiopatogenia común para las distintas malformaciones, validando así su reconocimiento como un síndrome.

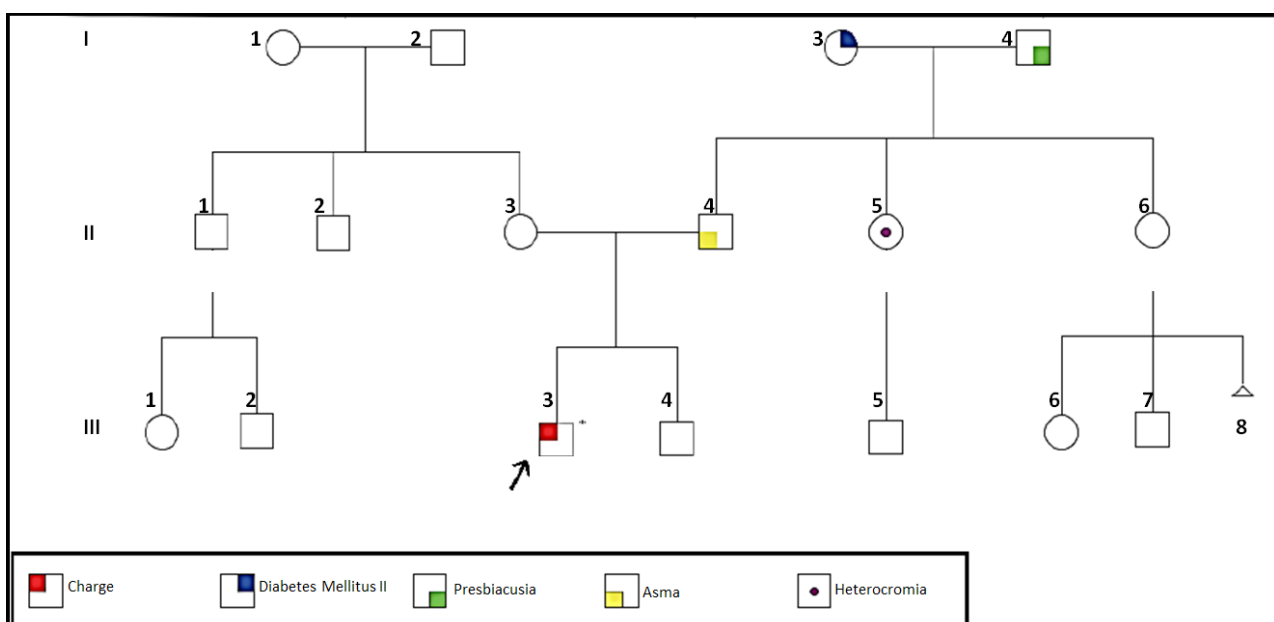
Su incidencia es variable en distintas zonas geográficas, pero se reporta una tasa de aproximadamente 1/10.000 nacidos vivos.<sup>7,8</sup> Algunas de las múltiples malformaciones que pueden presentarse en el síndrome pueden poner en riesgo al individuo en el momento del nacimiento, mientras que otras van a tener un impacto variable sobre la calidad de vida del paciente, por lo que es importante detectar a tiempo estas anomalías para intentar la corrección y establecer el tratamiento adecuado.

En los últimos años se ha dejado de considerar la necesidad de que se presenten simultáneamente las seis manifestaciones clásicas del síndrome para definirlo como tal, agregando otras malformaciones asociadas frecuentemente y definiendo criterios mayores y menores para su diagnóstico.<sup>9</sup> A continuación se realizará la descripción del caso clínico de un paciente pediátrico que se presentó con las características del síndrome CHARGE luego del nacimiento.

## Caso clínico

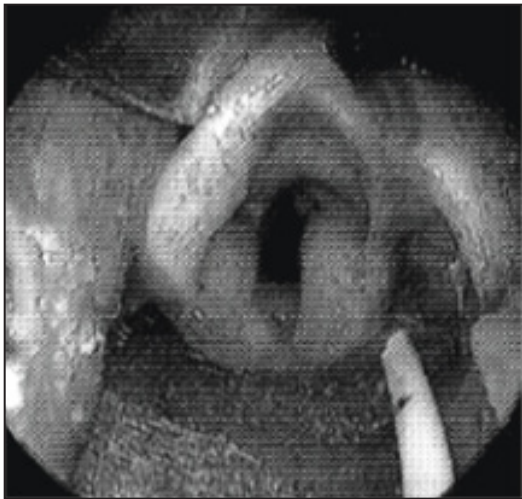
Paciente masculino de 3 años de edad de doble nacionalidad ecuatoriana/americana, raza mestiza, que nació en Alexandria, Virginia, EE.UU, y es llevado a la consulta para realizarse consultoría genética por existir malformaciones múltiples desde el momento del nacimiento. Ambos padres son sanos y no existe consanguinidad entre ellos (figura 1), la única enfermedad reportada por el padre fue asma bronquial. La madre, primigesta de 29 años, cursó un embarazo de 39 semanas sin complicaciones, infecciones o exposición a teratógenos. Los movimientos fetales fueron percibidos a partir de la semana 16 y en uno de los controles ecográficos se reportó un posible quiste de Dandy Walker que en controles posteriores ya no fue evidente.

El nacimiento fue por cesárea debido a fallo en la progresión del trabajo de parto, y se reportó un peso de 4.500g. La valoración neonatal, constató la presencia de microcórnea izquierda, deformidad del pabellón auricular derecho, y micropene con criptorquidia izquierda. Un estudio tomográfico a los 3 meses de edad realizado por dificultad respiratoria, evidenció la presencia de atresia coanal mixta del lado izquierdo, la cual fue corregida quirúrgicamente; la misma tomografía determinó la existencia de displasia cócleo-vestibular del lado izquierdo, la cual, por valoración otológica, se confirmó que cursaba con hipoacusia neurosensorial.



**Figura 1. Pedigree.** En el probando (III.3) la enfermedad se aprecia como una mutación aislada, sin otros casos similares entre los parientes cercanos.

El estudio de laringoscopia a los 4 meses, realizado luego de presentar neumonías a repetición por broncoaspiración, reveló displasia faríngea, laringomalacia y estenosis subglótica leve (figura 2), malformaciones que obligaron a realizar gastrostomía para su alimentación y así evitar la aspiración de contenido alimenticio hacia el árbol respiratorio. Una valoración oftalmológica subsecuente reportó como hallazgo anormal un coloboma de disco y coroides del lado izquierdo. La familia también refiere cuadros de otitis media a repetición del lado izquierdo. Como medicamentos, recibe inyecciones de testosterona, 3 dosis cada 4 semanas, y utiliza un nebulizador de salbutamol a demanda. La alimentación se realiza mediante tubo de gastrostomía utilizando PediaSure.



**Figura 2.** Laringoscopia que evidencia displasia faringo-laríngea.

Al examen físico, presenta signos vitales normales, peso de 15.5 kg y talla de 95cm, ambas correspondientes al percentil 50 para la edad. En la examinación general se aprecia asimetría facial, microftalmía izquierda y la forma irregular del pabellón auricular derecho, el cual además presenta implantación baja. La piel no presenta alteraciones, es normocéfalo y la implantación del cabello es normal. En las cejas se evidencia xifosis. Las fisuras palpebrales tienen diámetro normal, las pupilas son isocóricas, reactivas y es evidente la microcornea del lado izquierdo. Cuando el paciente sonríe o llora se observa una asimetría facial con desviación de la comisura bucal y el mentón hacia la izquierda (figura 3).



**Figura 3a)** 4 meses de edad. **3b)** 3 años de edad. Nótese la microftalmía izquierda y la asimetría de la boca al sonreír.

La nariz es de base ancha, presenta una ligera macrostomía, y llama la atención la forma anormal y pequeño tamaño del pabellón auricular derecho (figura 4), mientras que el izquierdo es normal. No se evidencian alteraciones en cuello.



**Figura 4.** Pabellón auricular derecho con dismorfología clásica de CHARGE: pequeño, discoide y de implantación baja.

El tórax es simétrico, no presenta alteraciones y la auscultación de ruidos respiratorios y cardíacos es normal. El abdomen es simétrico y presenta tubo de gastrostomía en el epigastrio (figura 5).



Figura 5. Imagen de cara y tronco, donde se observa tubo de gastrostomía.

La exploración genital revela criptorquidia izquierda y un micropene de 3cm de longitud. En las extremidades, los pulsos son normales y presenta braquidactilia bilateral (figura 6).

El examen neurológico evidencia leves alteraciones del equilibrio durante la marcha principalmente hacia el lado izquierdo, sin alteraciones de los reflejos y sin otros hallazgos relevantes.

Se realizó una biometría hemática y perfil bioquímico, no reportan alteración alguna en los valores estudiados. No se cuenta con otros exámenes de imagen es fuera del estudio tomográfico realizado a los tres meses de edad.

El estudio para detectar la mutación del gen CHD7, no fue llevado a cabo debido a que el diagnóstico se realizó por el cumplimiento de los criterios clínicos del síndrome CHARGE, y a que en el 30% de los casos no existe tal mutación, por lo que un resultado negativo o positivo no cambiaría el diagnóstico.

## Discusión

Inicialmente descrita como la asociación entre coloboma, malformaciones cardíacas, atresia de



Figura 6. Braquidactilia.

coanas, retraso del desarrollo, hipogonadismo e hipoacusia, el ahora conocido como síndrome CHARGE es una enfermedad de origen genético de baja incidencia (1 en 8.500-12.000 nacidos vivos).<sup>7</sup> Su forma de aparición es esporádica, sin embargo se han reportado casos en los cuales se observó un patrón de herencia autosómico dominante; y además la afectación de gemelos monocigóticos.<sup>7</sup> Así mismo, se ha descrito un aumento de la incidencia asociado a la edad paterna avanzada, lo que sugeriría la aparición de mutaciones de novo como responsables del desarrollo de la enfermedad.<sup>10</sup> Finalmente, se ha observado una recurrencia de hasta el 2% en embarazos subsecuentes, apuntando a la posibilidad de mosaicismo gonadal como factor interviniente; sin embargo esto no ha sido confirmado experimentalmente.<sup>7</sup>

La mutación, descrita por primera vez en el año 2004, está localizada en el cromosoma 8q12 y corresponde al gen 7 de la proteína de unión al cromodominio de la ADN-helicasa (CHD7), la cual aparece hasta en el 70% de los casos mediante estudio genético. La mayoría corresponde a mutaciones truncadas y, rara vez, microdeleciones.<sup>6,8</sup> Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico, y se siguen investigando otras posibles causas de aparición de dichas malformaciones asociadas.<sup>8</sup> Algunas de las manifestaciones del CHARGE hace superposición con las de la asociación VACTERL y la secuencia DiGeorge, por lo que es necesario el análisis exhaustivo por parte del médico para encasillar correctamente al síndrome.<sup>11</sup>

Tabla 1. Criterios de diagnóstico de síndrome CHARGE

Mayores (3c)	Menores	Diagnóstico
Coloboma	Disfunción rombencefálica	CHARGE típico: 3 mayores, o 2 mayores + 2 menores
Atresia de coanas	Disfunción hipotálamo-hipofisaria	CHARGE parcial: 2 mayores + 1 menor
Displasia-hipoplasia de conductos semicirculares	Malformaciones auriculares	CHARGE atípico: 2 mayores, o uno mayor + 2 menores
	Malformación de órganos mediastínicos	
	Retraso mental	

**Fuente:** Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005; 133:306–8.<sup>9</sup>

En el caso estudiado, no se realizó el estudio genético confirmatorio de la mutación genética, sin embargo los parámetros clínicos resultaron suficientes.

Los criterios mayores y menores para síndrome CHARGE aparecen descritos en la tabla 1, propuestos por Verloes en el año 2005,<sup>9</sup> los cuales hacen énfasis en la presencia de las 3C (coloboma ocular, atresia coanal y displasia/hipoplasia de los conductos vestibulares) como marcadores definitivos de la enfermedad. Debe notarse que en el caso reportado no hubo presencia de defectos cardíacos de ningún tipo, los cuales anteriormente se pensaba eran muy característicos de la enfermedad. Así mismo, si es que existe algún retraso en el crecimiento, no es evidenciable al momento actual, ya que el paciente presenta peso y talla normales para su edad. En este caso particular, de los seis criterios descritos inicialmente como componentes de la enfermedad y que conforman el acrónimo CHARGE, el paciente solo presentó cuatro; sin embargo también se manifestaron otras malformaciones no descritas clásicamente, como la displasia faríngea y la laringomalacia. Estas últimas, junto con la atresia coanal fueron las malformaciones que pusieron en riesgo la vida del paciente en un momento determinado, y las que, agregadas a la sordera unilateral, más afectan la calidad de vida del niño.

Las malformaciones de la vía aérea, aunque no son clásicas del síndrome, pueden presentarse en un espectro que va desde malformaciones como las que se vieron en este paciente, hasta la atresia traqueal completa, como se vio en un caso

reportado por López y cols,<sup>12</sup> donde fue necesaria la reanimación del paciente al momento del nacimiento. La atresia de coanas constituye una malformación importante en el síndrome, más aún si es bilateral, en cuyo caso se requiere la corrección quirúrgica inmediata luego de establecer una vía aérea permeable en el neonato.<sup>11</sup> Es necesario recordar que no toda atresia de coanas es indicativa de un CHARGE, de hecho en un reporte de siete casos de atresia coanal presentado por Carbonell y Cánovas,<sup>12</sup> sólo dos formaron parte de un síndrome polimalformativo y de éstos, apenas uno fue CHARGE. Esto refuerza una vez más la importancia de buscar y analizar todas las malformaciones existentes en cada paciente con el objetivo de lograr un correcto diagnóstico.

Muchos pacientes con síndrome CHARGE se presentan con coloboma u otras malformaciones oculares. Cuando se trata de un coloboma de iris, es fácilmente distinguible a la examinación directa; sin embargo en este caso el coloboma se encontraba oculto, al localizarse en disco óptico y coroides, por lo que un iris normal no debe excluir la presencia de coloboma, haciendo mandatorio el examen fundoscópico.<sup>11</sup> En una revisión de 50 casos de CHARGE presentada por Russell-Eggitt y cols,<sup>14</sup> 44 de los pacientes presentaban alteraciones oculares y de éstos, 41 se presentaron como coloboma, aunque de este grupo sólo 13 tuvieron una anomalía de iris, siendo la gran mayoría colobomas retinocoroideos, y bilaterales. Así mismo, en un reporte de casos publicado por Davenport y cols,<sup>15</sup> en 12 de 15 pacientes con CHARGE existió coloboma, teniendo sólo 4 de ellos la localización del mismo en el iris.



Por último, es muy llamativa la dismorfología del pabellón auricular derecho del paciente, el cual muestra la malformación que ha sido descrita como característica de los pacientes con síndrome CHARGE, de una oreja discoide, pequeña y de implantación baja.<sup>8</sup> Remitiéndonos de nuevo a Davenport y cols,<sup>15</sup> en cuyo trabajo 13 de 15 pacientes con CHARGE presentaban esta anomalía de la oreja, uni o bilateralmente; ponemos en evidencia lo común de esta dismorfología auricular en el síndrome. En estos casos la alteración morfológica estuvo acompañada o no de hipoacusia. En el caso presentado, aparte de la alteración morfológica del pabellón auricular, el paciente presenta sordera neurosensorial unilateral debida a displasia del oído interno izquierdo, del mismo lado que la atresia coanal, mientras que en un caso similar presentado por Giovanetty y cols,<sup>16</sup> existió la misma anomalía estructural del peñasco, pero bilateral, y cursó además con atresia de coanas de ambos lados. No se ha establecido aún si existe una relación verdadera entre el lado de las malformaciones de vía aérea superior y las auditivas, pero estos casos parecerían sugerirlo. Lo llamativo del paciente presentado, fue que mientras la dismorfología auricular se encuentra del lado derecho, la displasia cócleo-vestibular que produce sordera está en el oído izquierdo, demostrando que incluso las malformaciones correspondientes a un solo sistema, en este caso el auditivo, no necesariamente se presentarán todas del mismo lado, en situaciones en las que haya afectación unilateral.

Cabe recalcar el hecho de que ambos progenitores son jóvenes, menores de 30 años al momento de la concepción del paciente, lo que disminuye la posibilidad de que el cuadro clínico se haya manifestado debido a la aparición de una mutación de novo, además de que no ha sido confirmado que exista dicha mutación en este paciente puesto que no se realizó la investigación genética correspondiente.

Lo que hace más interesante al caso en comparación a otros es el hecho de que en este paciente la gran mayoría de las malformaciones fueron unilaterales y de éstas, todas se encontraron del lado izquierdo, con la única excepción siendo el pabellón auricular del lado derecho, mientras que los reportes de casos que han sido revisados para discusión describen en su mayor parte afectaciones bilaterales.<sup>12,13,14,16</sup>

Como se vio en el presente caso, no siempre se presentarán las características clásicas del síndrome CHARGE en todos los pacientes, ya que algunos pueden presentar solo malformaciones selectas y cursar además con otras alteraciones previamente no consideradas dentro del espectro clínico de la enfermedad. Por esto, el caso aquí reportado fortalece y promueve la necesidad de la aplicación de criterios diagnósticos para esta entidad nosológica, en lugar de guiarse sólo por las características descritas originalmente.

Así mismo, este caso hace notoria la importancia de encasillar todas las malformaciones que presente el paciente en dos grupos: aquellas que pongan en riesgo la vida del paciente a corto plazo, y aquellas que no lo hacen pero deterioran la calidad de vida a largo plazo; con el objetivo tanto de identificar a las primeras como tales y tratarlas oportunamente, como de brindar las medidas de control y apoyo necesarias para las segundas.

Por último, se resalta del caso el hecho de que si es necesario realizar la confirmación genética de la mutación no obstante el cuadro clínico es suficientemente evidente, incluso con esta información podemos proponer definir a qué tipo de pacientes podría sugerírsele realizarse este estudio para encontrar la mutación, por ejemplo en los pacientes con padres de edad avanzada, los que no reúnan los criterios suficientes para diagnosticar CHARGE, o los que no tengan malformaciones muy evidentes o síntomas muy marcados.

Se recomienda continuar la investigación actual sobre la enfermedad para conocer más a fondo la etiopatogenia de la misma y otros factores hasta ahora desconocidos que puedan estar involucrados en su aparición, y del mismo modo, se sugiere implementar técnicas de tamizaje prenatal para esta condición con el fin de detectar anomalías que pudieran comprometer la vida al momento del nacimiento y así estar preparados para recibir al producto con las medidas necesarias para su manejo oportuno.

## Referencias bibliográficas

1. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979;95(3):395-8.

2. Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation-a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16(2):122-8.
3. Pagon RA, Graham JM, J, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981;99(2):223-7.
4. Edwards J, Young R, Finlay H. Coloboma with multiple congenital anomalies. *BMJ* 1961; 26: 586– 587.
5. Angelman H. Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormalities in infancy. *BMJ* 1961; 29: 1212– 1214.
6. Vissers LE; van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA, van Kessel AG. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004; 36(9):955-7.
7. Lobete CJ, Llano I, Fernández J, Madero P. El síndrome CHARGE. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(1):e9-e12.
8. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *European Journal of Human Genetics* 2007; 15:389–399.
9. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005; 133:306– 308.
10. Tellier AL, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Lonlay P, Abadie V, Baumann C, Bonneau D, Labrune Ph, Lacombe D, Le Merrer M, Nivelon A, Philip N, Briard ML, Munnich A. Increased paternal age in CHARGE association. *Clin Genet* 1996; 50(6):548-50.
11. Blake K, Davenport S, Hall B, Hefner M, Pagon R, Williams M, Lin A, Graham J. CHARGE Association: An update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics* 1998; 37(3).
12. Carbonell J, Cánovas D. Malformaciones asociadas a la atresia de coanas. Estudio de siete casos. *Acta Otorrinolaring Esp* 1994; 45(4):281-286.
13. López L, Ortiz C, Guzmán M, Ruz M, Estrada M. Atresia traqueal y síndrome de CHARGE. Reporte de caso. *Rev CES Med* 2007; 21(1):121-130.
14. Russell-Eggitt I, Blake K, Taylor D, Wyse R. The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:421-426.
15. Davenport S, Hefner M, Mitchell J. The spectrum of clinical features in CHARGE syndrome. *Clinical Genetics* 1986; 29:298-310.
16. Giovanetty LC, Durán N, Contreras GA. Síndrome CHARGE: reporte de caso y revisión de la literatura. *Iatreia* 2010; 23:4-S.